

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-225513

(43) 公開日 平成8年(1996)9月3日

(51) Int.Cl. <sup>9</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 279/22		9451-4H	C 0 7 C 279/22	
// A 6 1 K 31/165	ABN		A 6 1 K 31/165	ABN
	ABQ			ABQ

審査請求 未請求 請求項の数1 F D (全 5 頁)

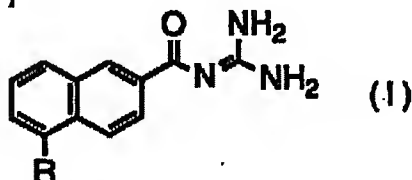
(21) 出願番号	特願平7-150924	(71) 出願人	000000952 鐘紡株式会社 東京都墨田区墨田五丁目17番4号
(22) 出願日	平成7年(1995)5月24日	(72) 発明者	堀 学 大阪市都島区友浜町1丁目6番3-205号
(31) 優先権主張番号	特願平6-335952	(72) 発明者	渡邊 郁夫 大阪市都島区友浜町1丁目6番10-104号
(32) 優先日	平6(1994)12月21日	(72) 発明者	山本 武志 大阪市都島区友浜町1丁目6番9-205号
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	大高 博 大阪市城東区鳴野西2丁目12番24号
		(72) 発明者	原田 研吾 大阪市都島区友浜町1丁目6番8-404号 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ナフトイルグアニジン誘導体

(57) 【要約】

【構成】式 (I)

【化1】



(式中、Rは水素原子、ハロゲン原子またはアルコキシ基を表わす。)で示されるナフトイルグアニジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

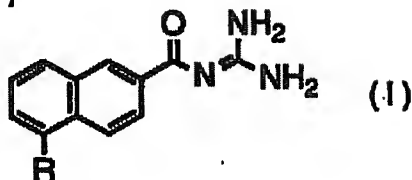
【効果】ナフトイルグアニジン誘導体 (I) またはその薬理学的に許容される塩は優れたNa<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交換機構阻害作用を有する。

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下式 (I)

【化 1】



(式中、Rは水素原子、ハロゲン原子またはアルコキシ基を表わす。)で示されるナフトイルグアニジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

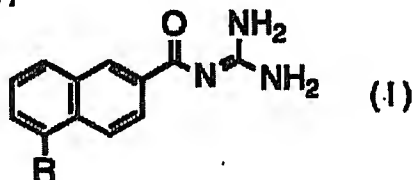
## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なナフトイルグアニジン誘導体に関する。更に詳しくは、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換機構阻害作用を有する下式 (I)

【0002】

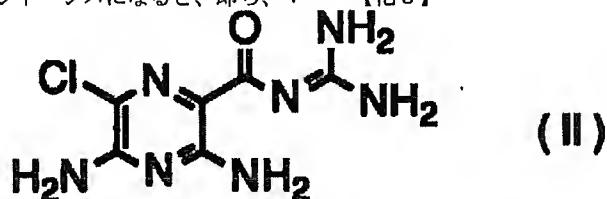
【化 2】



(式中、Rは水素原子、ハロゲン原子またはアルコキシ基を表わす。)で示されるナフトイルグアニジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関する。

【0003】

【従来の技術】 $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換機構は、細胞内の pH、ナトリウムイオン濃度および細胞容積の調節を担っている。虚血などにより細胞内がアシドーシスになると、即ち、\*



即ち、特公昭 42-6249 号、The Journal of Biological Chemistry, 259, 4313-4319(1984)にはアミロライドおよびその誘導体が、特開平 3-106858 号、特開平 6-41049 号、特開平 6-116230 号、特開平 6-234730 号などにはベンゾイルグアニジン誘導体が開示されている。

【0008】しかし、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換機構阻害作用を有するナフトイルグアニジン誘導体については、何ら知られていない。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換機構阻害作用を有する新規な化合物を提供するこ

2

\* 細胞内の水素イオン濃度が高まると、この交換機構の作用が亢進し、細胞内へのナトリウムイオンの過剰取り込みが起こる。この時の細胞内外における浸透圧差のため水の流入が起こり、細胞容積の増大、浮腫が発生する[Biochimica et Biophysica Acta, 988, 73-97(1989)]。また、心筋などの $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交換機構を有する細胞では、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換機構の亢進によって過剰蓄積したナトリウムイオンが $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交換機構を介して汲み出され、代わりに細胞内にカルシウムイオンが流入する。カルシウムイオンの過剰蓄積は心機能障害、心筋壊死や不整脈の原因となることが報告されている[Journal of Cardiovascular Pharmacology, 23, 72-78(1994)]。従って、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換機構を阻害する薬物は、心筋虚血時のアシドーシスにより誘発される障害、例えば心筋壊死や不整脈に対する医薬として使用することができる。

【0004】更に、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換機構は成長因子あるいはホルモン刺激などによる細胞増殖に深く関与していることが知られている[Biochimica et Biophysica Acta, 988, 73-97(1989)]。従って、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換機構を阻害する薬物は、細胞増殖異常により引き起こされる疾患に対する治療薬となる可能性がある。

【0005】また、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換機構の亢進は血管平滑筋細胞の増殖のほか体液量の増加も来し本態性高血圧の発症にも関与すると考えられている[診断と治療, 81, 2209-2213(1993)]ことから、本態性高血圧の治療薬となる可能性も考えられる。

【0006】従来、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換機構阻害作用を有する化合物としては下式 (II) で示されるアミロライドおよびその誘導体またはベンゾイルグアニジン誘導体などが知られている。

【0007】

【化 3】

とにある。

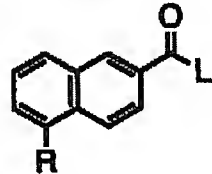
【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者らは種々検討を重ねた結果、前記式 (I) で示される新規なナフトイルグアニジン誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩が優れた $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換機構阻害作用を有することを見だし本発明を完成させた。

【0011】前記式 (I) において、ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子およびフッ素原子が挙げられる。また、アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルキルオキシ基が挙げられる。

3

【0012】本発明の化合物(I)の薬理的に許容される塩としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、燐酸、炭酸などの無機酸との塩、または酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩を挙げることができる。 \*



(III)

(式中、Rは前記に同じ。Lは脱離基を表わす。)  
即ち、本発明の化合物(I)は、化合物(III)にグアニジンを反応させることにより製造することができる。即ち、不活性有機溶媒中、化合物(III)と、化合物(III)に対して1~12当量のグアニジンとを氷冷下から溶媒の沸点温度条件下で、1~24時間反応させることにより製造することができる。

【0015】また、本発明の化合物(I)の薬理的に許容される塩は、上記製造法によって得られる化合物(I)に、前記無機酸または有機酸を常法に従って作用させることにより製造することができる。

【0016】上記不活性有機溶媒としてはメタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシドなどが、またはそれらを適宜混合した混合溶媒が挙げられる。

【0017】また、化合物(III)における脱離基(L)としてはハロゲン原子、メトキシ基、フェノキシ基、メチルチオ基、フェニルチオ基、エトキシカルボニルオキシ基ならびにN-サクシイミドイルオキシ基などが挙げられる。

【0018】上記製造法において、グアニジンは、塩酸グアニジンなどのグアニジンの塩をナトリウムメトキシドなどの塩基でグアニジンに変換した後、反応に用いることが望ましい。

【0019】本発明の化合物は後記試験例に示すとおり優れた $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換機構阻害作用を示し、心筋虚血時のアシドーシスにより誘発される障害、例えば心筋壊死や不整脈に対する医薬として使用することができる。

#### 【0020】

【発明の作用効果】本発明の化合物は、以下の試験例に示すとおり優れた $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換機構阻害作用を示す。

#### 【0021】試験例1

$\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換機構阻害作用： $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換機構阻害作用は、ロスコフ(Roskoph)らの方法[Journal of Hypertension, 9, 231-238(1991)]に準じ、プロピオン酸ナトリウム誘発血小板膨化に対する供試化合物の抑制作用を指標にして検討した。

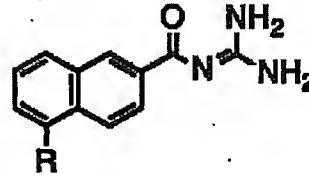
#### 1) 供試化合物

4

\* 【0013】本発明の化合物(I)およびその薬理的に許容される塩は、以下に示す方法により製造することができる。

#### 【0014】

#### 【化4】



(I)

実施例1、2、4の化合物(本発明化合物)

アミロライド(対照化合物)

#### 2) 試験方法

まず、マーメン(Mammen)らの方法[Diabetes Research and Clinical Practice, 9(3), 265-272(1990)]に準じて多血小板血漿標本を調製した。即ち、ウィスター系雄性ラット(体重：200~300g)をエーテル麻酔下で開腹し、腹部大動脈より採血した。凝血を抑えるためにACD液(65mMクエン酸、85mMクエン酸ソーダ、11mMデキストロースの混合溶液)を加えて、遠心分離(90×g、10分)した後上清を採取し、多血小板血漿を調製した。

【0022】次に、140mMプロピオン酸ナトリウム緩衝液に供試化合物溶液(ジメチルスルホキシドに溶解)を加え、次いで上記で調製した多血小板血漿を加えて血小板凝集測定装置(濁度計)およびX-Yレコーダによって37°Cにおける光学密度の減少を経時的に記録し、多血小板血漿混合後の光学密度の減少度を求めた

[供試化合物存在下での光学密度減少度(D)]。一方、供試化合物溶液のかわりにジメチルスルホキシドを加え、同様に光学密度の減少を記録し、光学密度の減少度を求めた[コントロール(C)]。次いで、膨化抑制率(%)を下式により算出した。

【0023】

#### 【数1】

膨化抑制率(%) =  $(1 - D/C) \times 100$

次いで、供試化合物によって該抑制率が50%となる濃度(IC<sub>50</sub>)を最小二乗法により算出した。

#### 3) 試験結果

結果を表1に示した。

#### 【0024】

#### 【表1】

供試化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
実施例 1 の化合物	0.091
実施例 2 の化合物	0.016
実施例 4 の化合物	0.010
アミロライド	13

## 【0025】

【実施例】次に実施例を挙げて、本発明を更に具体的に説明する。

【0026】NMRスペクトルは、日立R-24B(60MHz)、Bruker DPX-250(250MHz)あるいはBruker AM-300(300MHz)を用いて測定した。

## 【0027】実施例 1

2-ナフトイルグアニジン「式(I)において、Rが水素原子である化合物」：水素化ナトリウム(0.27g)、メタノール(10ml)より調製したナトリウムメトキシドのメタノール溶液に塩酸グアニジン(1.1g)を加え、還流下30分攪拌後、熱時濾過した。濾液に、2-ナフトイルクロリド(0.55g)(Beilstein, 9, 657)の1, 2-ジメトキシエタン(20ml)溶液を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール=10:1(v/v)〕に付し、得られた結晶をクロロホルムから再結晶して無色の表題化合物0.42gを得た。

融点：151.7~152.4℃

NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.50-7.56(2H, m), 7.60-8.05(3H, m), 8.20(1H, dd, J=8.5Hz, J=1.5Hz), 8.66(1H, s), 5.50-8.50(4H, b).

元素分析値(C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>Oとして)：

計算値(%) C, 67.59; H, 5.20; N, 19.71

実測値(%) C, 67.72; H, 5.20; N, 19.81

## 【0028】実施例 2

5-ブロモ-2-ナフトイルグアニジン「式(I)において、Rが臭素原子である化合物」：ナトリウム(1.60g)、メタノール(35ml)より調製したナトリウムメトキシドのメタノール溶液に塩酸グアニジン(6.64g)を加え、還流下30分攪拌後、熱時濾過した。濾液に、5-ブロモ-2-メトキシカルボニルナフタレン(1.50g)[Helvetica Chimica Acta, 21, 62(1938)]を加え、還流下3時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を水にあげ、析出した結晶を濾取し、乾燥後、

カラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール=3:1(v/v)〕に付し、得られた結晶を酢酸エチルから再結晶して淡黄色の表題化合物0.10gを得た。

融点：175.0~178.0℃

NMR(60MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.20-7.50(1H, m), 7.60-8.10(7H, m), 8.12-8.42(1H, m), 8.76(1H, s).

## 【0029】実施例 3

5-メトキシ-2-ナフトイルグアニジン「式(I)において、Rがメトキシ基である化合物」：ナトリウム

(1.00g)、メタノール(20ml)より調製したナトリウムメトキシドのメタノール溶液に塩酸グアニジン(5.00g)を加え、還流下30分攪拌後、熱時濾過した。濾液を濃縮し、5-メトキシ-2-メトキシカルボニルナフタレン(3.00g)[Journal of Medicinal Chemistry, 36, 2485-2493(1993)]のジメチルスルホキシド(5ml)溶液を加え、還流下1時間攪拌した。反応液にクロロホルム(10ml)を加え不溶物を濾別後、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール=9:1(v/v)〕に付し、得られた結晶をアセトニトリルから再結晶して淡黄色の表題化合物0.30gを得た。

融点：162.0~165.0℃

NMR(60MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.00(3H, s), 7.01(1H, dd, J=3Hz, J=6Hz), 7.49(1H, d, J=3Hz), 7.50(1H, d, J=6Hz), 7.51-7.80(4H, b), 8.20(2H, d, J=1Hz), 8.67(1H, d, J=1Hz).

## 【0030】実施例 4

5-ブロモ-2-ナフトイルグアニジン「式(I)において、Rが臭素原子である化合物」：ナトリウム(1.50g)、メタノール(15ml)より調製したナトリウムメトキシドのメタノール溶液に塩酸グアニジン(6.00g)を加え、室温下10分攪拌後、濾過した。濾液に、5-ブロモ-2-メトキシカルボニルナフタレン(1.50g)[Helvetica Chimica Acta, 21, 62(1938)]を加え、還流下1時間攪拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール=6:1(v/v)〕に付し、得られた結晶をアセトニトリルから再結晶して無色の表題化合物0.44gを得た。

融点：188.0~190.0℃

NMR(250MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6.40-7.30(2H, b), 7.70-8.50(2H, b), 7.42(1H, t, J=8Hz), 7.91(1H, dd, J=8Hz, J=1Hz), 8.04(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=9Hz), 8.36(1H, dd, J=9Hz, J=1Hz), 8.65(1H, d, J=1Hz).

元素分析値(C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>Oとして)：

計算値(%) C, 49.34; H, 3.45; N, 14.38

実測値(%) C, 49.40; H, 3.53; N, 14.34

## 【0031】実施例 5

5-クロル-2-ナフトイルグアニジン〔式(I)において、Rが塩素原子である化合物〕：ナトリウム(1.09g)、メタノール(50ml)より調製したナトリウムメトキシドのメタノール溶液に塩酸グアニジン(4.55g)を加え、還流下30分攪拌後、熱時濾過した。濾液に、5-クロル-2-メトキシカルボニルナフタレン(1.50g) [Journal of Medicinal Chemistry, 36, 2485-2493(1993)]を加え、還流下3時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール=20：1(v/v)〕に付し、淡黄色の表題化合物0.17gを得た。  
NMR(60MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.40-8.40(9H, m), 8.79(1H, s).

#### 【0032】実施例6

5-ブロモ-2-ナフトイルグアニジン・塩酸塩〔式(I)において、Rが臭素原子である化合物の塩酸塩〕：5-ブロモ-2-ナフトイルグアニジン(実施例4参照)(1.0g)のメタノール(10ml)溶液に4規定の塩化水素を含む酢酸エチル(2ml)溶液を加えた後、溶媒を留去し、得られた結晶をエタノールから再結晶して無色の表題化合物0.7gを得た。

融点：269.0~271.0°C

NMR(250MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.61(1H, t, J=8Hz), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz), 8.28(2H, s), 8.60-8.90(4H, b), 9.02(1H, s), 12.41(1H, s).

\*

\* 元素分析値 (C<sub>12</sub> H<sub>10</sub> Br N<sub>3</sub> O · HClとして) :  
計算値 (%) C, 43.86; H, 3.37; N, 12.79

実測値 (%) C, 43.69; H, 3.60; N, 12.65

#### 【0033】実施例7

5-ブロモ-2-ナフトイルグアニジン・メタンスルホン酸塩〔式(I)において、Rが臭素原子である化合物のメタンスルホン酸塩〕：5-ブロモ-2-ナフトイルグアニジン(実施例4参照)(1.0g)のメタノール(10ml)溶液にメタンスルホン酸(0.33g)を加えた後、析出した結晶をメタノールから再結晶して無色の表題化合物0.88gを得た。

融点：292.0~294.0°C

NMR(250MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.43(3H, s), 7.61(1H, t, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, dd, J=9Hz, J=1Hz), 8.22(1H, d, J=8Hz), 8.31(1H, d, J=9Hz), 8.35-8.70(4H, b), 8.71(1H, d, J=1Hz), 11.60(1H, s).

元素分析値 (C<sub>12</sub> H<sub>10</sub> Br N<sub>3</sub> O · CH<sub>3</sub> SO<sub>3</sub> Sとして) :

計算値 (%) C, 40.22; H, 3.63; N, 10.82

実測値 (%) C, 40.11; H, 3.63; N, 10.81

フロントページの続き

(72)発明者 丸尾 譲二  
大阪市都島区都島南通2丁目12番2-605号

(72)発明者 森田 富範  
奈良市青山2丁目3番地の13